

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

1/7/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI (c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.  
010739120 \*\*Image available\*\* WPI Acc No: 96-236075/199624

**New pyrido (2,3-d)pyrimidine derivs. - useful as drugs effective against active oxygen**

Patent Assignee: ASAHI BREWERIES LTD (ASAK )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

**Patent Family:**

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
JP 8092250	A	19960409	JP 94251641	A	19940921	C07D-471/04	199624 B

Priority Applications (No Type Date): JP 94251641 A 19940921

**Patent Details:**

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
JP 8092250	A		5			

**Abstract (Basic): JP 8092250 A**

Pyrido(2,3-d)pyrimidine derivs. of formula (I) and their salts are new. R = pyrrolidino, piperidino or piperazino; Z1 = methylene or imino.

USE - (I) are effective for treating diseases attributable to active oxygen or radicals.

Dwg.0/0

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-471/04

International Patent Class (Additional): A61K-031/505; C07D-475/02

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-92250

(43) 公開日 平成8年(1996)4月9日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 1 8			
A 6 1 K 31/505				
	A E D			
C 0 7 D 475/02				

審査請求 未請求 請求項の数5 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平6-251641	(71) 出願人	000000055 アサヒビール株式会社 東京都中央区京橋3丁目7番1号
(22) 出願日	平成6年(1994)9月21日	(72) 発明者	和賀 俊明 東京都大田区大森北2-13-1 アサヒビ ール株式会社中央研究所内
		(74) 代理人	弁理士 舟橋 榮子

(54) 【発明の名称】 新規ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体及びその製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 活性酸素に起因する症状を改善する医薬化合物として有用な、新規ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体を提供する。

【構成】 一般式(1)で示されるピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される塩、それらの製造方法ならびに当該化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

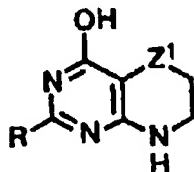
(式中、Rはピロリジノ、ピミリジノまたはピペラジノ基を表わし、Z<sup>1</sup>はメチレン基またはイミノ基を表わす)

【効果】 活性酸素およびラジカルを消去する作用があるため、活性酸素やラジカルが関与すると考えられる疾病に有効な医薬品として利用できる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)：

【化1】

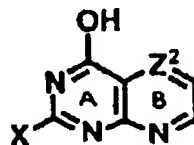


(1)

(式中、Rはピロリジン、ピペリジンまたはピペラジノ基を表わし、Z<sup>1</sup>はメチレン基またはイミノ基を表わす)で示されるピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 一般式(2)：

【化2】

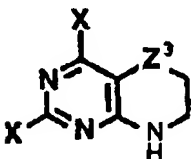


(2)

(式中、Xは求核的に置換しうる基を表わし、Z<sup>2</sup>はC Hまたは窒素原子を表わす)で示される化合物とピロリジン、ピペリジンまたはピペラジノと反応させ、次いで接触還元によりB環のみを還元することを特徴とする請求項1記載のピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体の製造方法。

【請求項3】 一般式(3)：

【化3】



(3)

(式中、Xは求核的に置換しうる基を表わし、Z<sup>3</sup>はメチレン基またはイミノ基を表わす)で示される化合物とピロリジン、ピペリジンまたはピペラジノと反応させることを特徴とする請求項1記載のピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体の製造方法。

【請求項4】 活性物質として請求項1記載のピリド

〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体または、その薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項5】 活性物質として請求項1記載のピリド

〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体または、その薬学的に許容される塩を1種またはそれ以上の不活性担体および／または希釈剤とともに含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、活性酸素に起因する症状を改善する医薬化合物として有用な、新規ピリド

〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体、およびその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体やプテリン誘導体は古くから数多くの化合物が合成され、それらの有用性が検討されてきた。特にそれらの2位が置換された化合物は、例えばUS-2940972に記載のプテリン誘導体には冠拡張効果、鎮静、解熱および鎮痛効果、US-3159627に記載のプテリン誘導体には利尿作用および抗高血圧作用、特開昭60-25991および61-140585に記載のプテリン誘導体には抗血栓、転移阻害効果および腫瘍生育の阻害効果、英国特許774095に記載のピリド

〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体には抗菌作用、特開昭47-3634 およびヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Eur. J. Med. Chem) 24巻、209 ページ (1989年) に記載のピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体には利尿作用が報告されている。

【0003】ところが、2位が置換されたピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体およびプテリン誘導体には活性酸素消去作用があるとの報告はない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】近年、活性酸素によって生じる障害が各種疾患の発症・進展に深く関与していることが明らかにされつつある。そこで虚血性心疾患後遺症、脳梗塞後遺症、ストレス潰瘍などの虚血障害、慢性リュウマチ、腎炎、喘息などの炎症性疾患、さらには癌、糖尿病、白内障、動脈硬化、薬物および農薬中毒、未熟児網膜症、光線過敏症、放射線障害などの活性酸素やラジカルが関与すると考えられる疾病が数多く知られているため、活性酸素やラジカルを消去する化合物はこれらに対して効果的な治療を期待することができる。

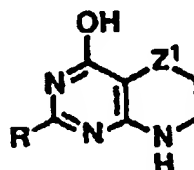
【0005】

【課題を解決するための手段】発明者らは鋭意検討を重ねた結果、新規2位置換ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体には、活性酸素およびラジカルを消去する作用があることを見出し、本発明を完成した。さらにその活性は、従来より抗酸化物質として用いられているアスコルビン酸(ビタミンC)と同等以上の活性を示した。

【0006】従って、本発明はピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体及びその製造方法である。本発明の化合物は、一般式(1)

【0007】

【化4】



(1)

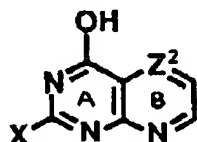
【0008】(式中、Rはピロリジン、ピペリジンまた

はピペラジノ基を表し、 $Z^1$  はメチレン基またはイミノ基を表す)で示されるピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される塩である。本発明の化合物(1)は医薬として用いる場合、遊離の形で用いることができる他、薬学的に許容される塩の形で使用することもできる。薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等のごとき無機酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩等のごとき有機酸塩が挙げられる。これらの塩は、通常的手段で生成させることができ、例えば、塩が不溶な溶媒又は媒質中で、あるいは真空乾燥又は凍結乾燥によって除去できる水のような溶媒中で、遊離の酸の形にある化合物を1等量又はそれ以上の適当な塩基と反応させるか、適当なイオン交換樹脂にて、現存の塩のイオンを他のイオンに交換することにより生成させることができる。

【0009】本発明によれば、一般式(1)の新規な2位置換ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体は、一般式(2)

【0010】

【化5】

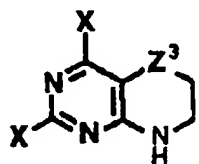


(2)

【0011】(式中、Xは求核的に置換しうる基、好ましくは塩素、臭素、沃素などのハロゲン原子を表わし、 $Z^2$ はCHまたは窒素原子を表わす)で示される既に公知の化合物と、ピロリジン、ピペリジンまたはピペラジンとそれ自体公知の方法で反応させ、次いで接触還元によりB環のみを還元することにより得られる。また、一般式(1)で示される化合物は、一般式(3)

【0012】

【化6】



(3)

【0013】(式中、Xは前記と同じであり、 $Z^3$ はメチレン基またはイミノ基を表わす)で示される既に公知の化合物とピロリジン、ピペリジンまたはピペラジンとそれ自体公知の方法で反応させることでも得られる。以下、上記反応を詳しく説明する。一般式(2)の化合物とピロリジン、ピペリジンまたはピペラジンと、必要ならば塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素

ナトリウム等の炭酸塩又はトリエチルアミン、ピリジン、N-エチルモルホリン等の有機塩基の存在下に反応させて、最終生成物(1)の中間体が得られる。使用する溶媒は、例えばクロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、ピリジン及び/又はプロトン型溶媒、例えばメタノール及びエタノールが適当な溶媒として使用される。反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $120^{\circ}\text{C}$ 程度が好ましく、原料ないしは生成化合物の性質により適宜選択される。さらにこの中間体をパラジウム黒、パラジウム-炭素、酸化白金等の金属触媒を使用した接触還元をはじめとする公知の手法によって希望する生成物を得ることができる。

【0014】また化合物(1)は、化合物(3)から前記化合物(2)と同様な反応でも製造することができる。かくして得られる縮合物は、反応混合物から通常の方法で分離生成手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって単離、精製することができる。

【0015】本発明の新規な2位置換ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体またはその塩は、医薬中の活性化化合物として使用される。本化合物は、活性酸素消去作用、ラジカル消去作用を示す。この新規な活性化化合物は、通常の方法で、不活性な無毒性で薬学的に適当な賦形剤または溶剤を用いて、通常配合剤、例えば錠剤、カプセル、糖衣剤、丸薬、細粒剤、顆粒剤、エアロゾル、シロップ、乳化液、懸濁剤および液剤にすることができる。治療に有効な化合物は、それぞれの場合、配合剤全体に対して約0.5ないし90重量%の濃度、即ち上述した治療を達成するのに十分な量を含むよう存在させることができる。配合剤は、例えば活性化化合物を溶媒および/または賦形剤で、もし適当ならば乳化剤および/または懸濁剤を用いて増量して製造される。希釈剤として水を使用する場合は、もし適当ならば補助溶剤として有機溶剤を使用することもできる。補助剤として、例えば水、非毒性有機溶剤、例えばパラフィン(例えば石油溜粉)、植物油(例えば落花生油、胡麻油)およびアルコール類(例えばエタノールおよびグリセリン)、賦形剤、例えば粉末にした天然鉱物(例えばクレイ、アルミナ、タルクおよびチョーク)、粉末状合成鉱物(例えば高度分散性シリカおよび珪酸塩)、糖類(例えばショ糖、ラクトースおよびデキストロース)、乳化剤(例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩)、懸濁剤(例えばリグニン亜硫酸廃棄液、メチルセルロース、澱粉およびポリビニルピロリドン)および滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸およびラウリル酸ナトリウム)が挙げられる。

【0016】投与は通常の方法、好ましくは経口で用い

られるが、または非経口的にも投与される。その特別な場合、経舌的にまたは静脈内に行うこともできる。注射用媒体としては、特に水を使用し、これは注射溶液で常用の安定化剤、溶解補助剤および/または緩衝液を含有する。このような添加剤は、例えば酒石酸塩緩衝液、ホウ酸塩緩衝液、エタノール、ジメチルスルホキシド、錯化剤（例えばエチレンジアミンジトラ酢酸）、粘稠調整のための高分子ポリマー（例えば液状ポリエチレンオキシド）または水素化ソルビタンのポリエチレン誘導体である。経口投与の場合、特に水性懸濁剤の場合、矯味矯臭剤あるいは着色剤を先にあげた補助剤とともに活性化化合物に添加することができる。

【0017】投与量は受容者の年齢、健康状態および体重、病気の程度、同時に、場合により実施される他の治療の種類、治療の頻度および所望の作用の種類に依存する。通例、1日用量は活性化化合物0.01~50mg/体重kgである。所望の結果を得るためには、通例0.05~40および/または0.1~20mg/kgが1日当たり1回または数回の使用で有効である。

#### 【0018】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はかかる実施例にのみ制限されるものではない。

実施例1 2-ピロリジノ-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン 2-クロロ-4-ヒドロキシピリド〔2, 3-d〕ピリミジン (1.0g) [J. Am. Chem. Soc., 77, 2256 (1955)] およびピロリジン (1.8ml) のエタノール (20ml) 混合液を2.5時間、加熱還流した。反応混合液を冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をジオキサンより再結晶し、2-ピロリジノ-4-ヒドロキシ-ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン (670mg, 56%) を得た。

$^{13}\text{C-NMR}$  (270Mz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 165, 159, 155, 152, 135, 117, 111, 47, 25

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 1696, 1673, 1592, 1563, 1510, 1456, 1400, 1358, 1318, 1237, 884, 801

次に、この結晶を1N塩酸水溶液 (40ml) に溶解し、酸化白金 (300mg) を加え、4 kg/cm<sup>2</sup>の水素圧で接触還元した。触媒をろ過後、エタノール (40ml) を加え、減圧濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、2-ピロリジノ-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン (820mg, 90%) を得た。

$^{13}\text{C-NMR}$  (270Mz, DMSO-D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 165, 160, 152, 87, 50, 44, 28, 23, 21

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3212, 2800, 1650, 1576, 1510, 1449, 1364, 1304, 1266, 1225, 1194, 1156, 885, 749

実施例2 2-ビペリジノ-4-ヒドロキシ-5, 6,

7, 8-テトラヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン 2-クロロ-4-ヒドロキシピリド〔2, 3-d〕ピリミジン (1.0g) およびビペリジン (2.2ml) のジオキサン (20ml) 混合液を3時間、加熱還流した。反応混合液を冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣を1N塩酸水溶液 (40ml) に溶解し、酸化白金 (350mg) を加え、4 kg/cm<sup>2</sup>の水素圧で接触還元した。触媒をろ過後、エタノール (40ml) を加え、減圧濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、2-ビペリジノ-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン (900mg, 53%) を無色結晶として得た。

$^{13}\text{C-NMR}$  (270Mz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 165, 159, 154, 87, 50, 44, 2826, 23, 21

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3106, 2950, 2741, 1669, 1581, 1505, 1460, 1289, 1256, 1200, 1140, 1032, 862, 747

実施例3 2-ビペラジノ-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン ピロリジンの代わりにビペラジン (1.8ml) を用いた以外は、実施例1と同様に反応と処理を行い、2-ビペラジノ-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン (930mg, 69%) を無色結晶として得た。

$^{13}\text{C-NMR}$  (270Mz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 165, 163, 155, 88, 46, 45, 4323, 21

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3252, 3000, 1649, 1620, 1559, 1435, 1416, 1321, 1281, 1196, 1084, 1061, 934, 868

実施例4 2-ビペラジノ-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリジン

2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリジン (1.0g) [J. Am. Chem. Soc., 88, 2464 (1959)]

およびビペラジン (2.1g) のエタノール (20ml) 混合液を6時間、加熱還流した。反応混合液を冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をピリジン (40ml) に溶解し、無水酢酸 (6.0ml) を加えて晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた残渣をジオキサン (20ml) および4N塩酸水溶液 (20ml) に溶解し、3時間、加熱還流後、減圧濃縮した。残渣を水から再結晶し、2-ビペラジノ-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリジン (100mg, 6%) を無色結晶として得た。

$^{13}\text{C-NMR}$  (270Mz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 163, 154, 151, 88, 45, 44, 43, 41

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3281, 3000, 1707, 1640, 1572, 1443, 1348, 1163, 1014, 777, 721

実施例5 DPPH (1, 1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジル) ラジカル消去活性

測定方法は、ブロイスの方法 (N. S. Blois, Nature, 181, 1199 (1958)) に従った。すなわち、DPPHの100

$\mu$ Mのエタノール溶液（4.5ml）に試験試料の各種濃度のエタノール溶液（0.2ml）を加え、室温で10分間放置した後、517nmでの吸光度を測定した。吸光度を半減させ

る試験試料の最終濃度（I50）を求め、これを抗酸化活性の指標とした。

【0019】その結果を下記表に示す。

試験試料	DPPHラジカル消去活性（I50: $\mu$ M）
実施例1	40
実施例2	56
実施例3	100
実施例4	9.6
アスコルビン酸	33
中間体1*	>300

\*：実施例1記載の2-ピロリジノ-4-ヒドロキシ-ピリド〔2, 3-d〕  
ピリミジン

【0020】

【発明の効果】本発明のピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される塩は活性酸素お

よびラジカルを消去する作用があるため、活性酸素やラジカルが関与すると考えられる疾病に有効な医薬品として利用することができる。